

Aus der Universitäts - Frauenklinik Erlangen

Direktor: Prof. Dr. med. R. Dyroff

Uteruscarcinom und Diabetes mellitus

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

vorgelegt von
Lasar K~~as~~anmascheff
aus Kalofer/Bulgarien

1956

Aus der Universitäts-Frauenklinik Erlangen
Direktor: Professor Dr.med. R. Dyroff

Uteruscarinom und Diabetes
mellitus

Inaugural- Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich - Alexander - Universität

zu

Erlangen

Vorgelegt von

Lasar Kasanmascheff

aus Kalofer / Bulgarien

Gedruckt mit der Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen

Dekan: Proffesor Dr.med. K o r t h

Referent: Prof.Dr.med.Dyroff

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.1955



Dem Gedenken meiner verstorbenen Mutter
gewidmet.

Inhaltsangabe

	Seite
Zusammenstellung der im Schrifttum aufgefundenen Beziehungen zwischen Carcinom und Diabetes mellitus.	3
Stoffwechsel des Carcinoms und der Tumorzelle	7
Stoffwechsel des Diabetikers	12
Aufgabestellung	14
Eigene Untersuchungen und Bericht über die Zahlenverhältnisse von Kombinationsfällen (Uteruscarcinome und Diabetes) nach Sichtung von 3 261 Krankengeschichten von Uteruscarcinomträgerinnen an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen.	15
Besprechung der wichtigsten klinischen Einzelheiten der gefundenen zwölf Kombinationsfälle und Beantwortung der gestellten Fragen; Auswertung des Materials und Vergleiche mit anderen Autoren.	18
Zusammenfassung der Ergebnisse	31
Krankengeschichten	33
Literaturverzeichnis	53
Lebenslauf	56

In der Literatur der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts findet man sehr wenige Arbeiten über das Problem Carcinom und Diabetes mellitus. Zu dieser Zeit überwog die Ansicht, dass diese Kombination sehr selten sei, manche bezweifelten sogar ihr Vorkommen. Der Beweis für die eine oder andere Annahme war damals sehr schwierig, da Sammelstatistiken fehlten und jeder Forscher sich nur auf seine eigenen Erfahrungen stützen konnte. Die erste beachtliche Veröffentlichung im Zusammenhang mit dieser Frage stammt von T u f f i e r aus dem Jahre 1888. Er berichtet über 54 Fälle von Neoplasma, bei denen gleichzeitig ein Diabetes bestand. Bei dieser ersten Statistik handelte es sich nicht um eigene Beobachtungen, sondern um eine Zusammenstellung von einzelnen veröffentlichten Fällen. Damit bewies T u f f i e r, dass diese beiden von Grund aus verschiedenen Erkrankungen bei ein und demselben Individuum vorkommen können. Fünfzehn Jahre später, im Jahre 1903, publizierte A. B r a u n s t e i n eigene Beobachtungen an Patienten mit Carcinom und Diabetes. Er ist der Ansicht, "dass das Zusammentreffen von Diabetes und Carcinom nicht mehr als eine kasuistische Rarität anzusehen ist, und dass Krebs und Diabetes, sobald sie unabhängig voneinander ein Individuum befallen, sich in ihrem Verlauf gegenseitig beeinflussen können."

1906 veröffentlichte der bekannte Strassburger Internist B. N a u n y n die erste grosse Diabetes-Statistik über 777 Fälle. Er konnte zeigen, dass nur 9 von diesen Fällen ein Carcinom hatten (1,15 %). Zwei dieser Carcinome, 1 Wangen- und ein Magencarcinom, waren durch die Obduktion bestätigt, die restlichen sieben Magen- und Lebercarcinome waren klinisch einwandfrei festgestellt.

F i n k e fand im Jahre 1930 bei 1500 Diabetikern nur 18 mit Carcinom komplizierte Fälle (1,02 %).

K r ü g e r stellte 1940 an Hand der Sektionsbefunde der Jahre 1934-1938 des Pathologischen Institutes der Medizinischen Akademie in Düsseldorf fest, dass sich unter 5 844 Sektionen nur 122 Zuckerkrankte und 731 Geschwulstträger fanden; aber nur in 10 Fällen wurde neben dem Diabetes auch eine bösartige Geschwulst gefunden. Berechnet auf die Geschwulstträger beträgt die Prozentzahl des gemeinsamen Vorkommens 1,3 % (10 : 731), berechnet auf die Diabetiker 8,2 % (10 : 122).

1946 bearbeitete E s k u c h e n 10 948 Sektionen des Hamburger Pathologischen Institutes; er fand 1894 Carcinomkranke, 236 Diabetiker und 21 Fälle von gemeinsamem Vorkommen von Diabetes und Carcinom.

Man versuchte wohl von Anfang an für die Seltenheit des gemeinsamen Vorkommens von Carcinom und Diabetes eine Erklärung zu finden, aber es lagen nur wenige Beobachtungen vor, die auf den veränderten Stoffwechsel bei Diabetikern hinwiesen. So berichtet A. B r a u n s t e i n 1903, dass bei Diabetikern häufig die Glykosurie schwindet, wenn sie an Carcinom erkranken. Auch O e s t e r r e i c h (1902) wies nach, dass bei raschem Carcinomwachstum der Zucker im Urin abnimmt. Ebenso stellte O e s t e r r e i c h fest, dass bei latenten Diabetikern, die an Carcinom erkrankten, und deren Harn längere Zeit zuckerfrei war, nach der operativen Entfernung des Carcinoms wieder Zucker im Urin auftrat. Aus diesen Beobachtungen schloss man, dass das Carcinom eine antagonistische Wirkung auf den Diabetes ausübt. Darauf deuten auch die Untersuchungen von B e x t o n und S c h a f f e r hin. Diese konnten sogar nachweisen,

dass die Tumoren häufig, wenn auch nicht regelmässig, fettspaltende und stärkeverzuckernde Fermente enthalten. Diese interessanten und wichtigen Feststellungen veranlassten A. B r a u n s t e i n zu der Annahme, dass es das glykolytische Ferment sei, welches bei krebskranken Diabetikern den Zucker verschwinden lässt. Er stellte sich die Aufgabe, diese Annahme experimentell nachzuprüfen und machte folgende Versuche;

1. Er autolytierte Krebsgewächse, zweimal Pankreascarcinome und dreimal Mammacarcinom, mit 0,5-1 % iger Traubenzuckerlösung im Brutschrank; der Zuckergehalt wurde vor und nach der Autolyse quantitativ bestimmt. Es zeigte sich in sechs Versuchen - ein Versuch fiel negativ aus - nach 1 bzw. 24 Stunden eine Abnahme des Zuckers um 30-40 %. Es wurde also fast die Hälfte des Zuckers, der sich im Autolysat befand, durch das Krebsgewebe zerlegt.
2. Die Kontrollversuche, die mit normalem Gewebe wie Muskel, Herz, Leber oder mit gutartigen Tumoren wie Fibromyom durchgeführt wurden, fielen negativ aus.

Auf Grund dieser experimentellen Ergebnisse führt A. B r a u n s t e i n den höheren Glykosebedarf der Krebszellen auf ihr üppiges Wachstum zurück und die Abnahme des Zuckers im Autolysat auf das glykolytische Vermögen der kernreichen Krebszellen.

1926 setzte R o n d o n i die Experimente in gleicher Richtung wie A. B r a u n s t e i n fort. Er wollte nicht im Autolysat die glykolytischen Eigenschaften der Krebszelle überprüfen, sondern die Beziehungen zwischen der Krebszelle, ihrem Wachstum und der Glykose im Tierorganismus. Er führte folgende Versuche durch:

Er erzeugte Carcinome durch Teerpinselungen bei Kaninchen und beobachtete ihr Wachstum:

- a) bei Tieren, denen er Glykose parenteral verabreicht hatte,
- b) bei Kontrolltieren, ohne Glykose zu applizieren.

Durch wiederholte Kontrollen stellte er fest, dass die Tiere mit parenteraler Glykoseverabreichung ein wesentlich rascheres Carcinomwachstum aufwiesen, und dass auch bei Praecancerosen eine wachstumsfördernde Wirkung festgestellt werden konnte. Er nahm an, dass eine lange Zuckerverabreichung atypische Wachstumsvorgänge anregt, vielleicht indem sie den Weg für eine mit dem Wachstum eng verknüpfte Glykose ebnet.

Ähnliche Versuche machte auch v. W i t z l e b e n (1925). Er behandelte ebenfalls Kaninchen, die Träger von Teercarcinomen waren, und zwar in folgender Weise:

1. Gruppe I wurde weiterhin mit Teer gepinselt.
2. Gruppe II bekam ausser Teerpinselung Gaben von Adrenalin und Traubenzuckerlösung verabreicht.
3. Gruppe III erhielt ausser Teerpinselung Insulin appliziert.

v. W i t z l e b e n fand, dass sich die Carcinome am schnellsten bei den Tieren entwickelten, die mit Adrenalin und Traubenzucker behandelt waren. Seine Ergebnisse wiesen darauf hin, dass der erhöhte Gehalt der Körpersäfte an Glykose das Krebswachstum fördert oder in irgend einer Wechselbeziehung dazu steht. Diesen Zusammenhang fanden auch die Autoren F r e u n d , W e t z l e r , L i g e t i und K ö s t e n b l a t t . Sie berichten, dass ein hoher Prozentsatz von Carcinomkranken erniedrigte Blutdruckwerte hat. J. W o l f f ist sogar der Meinung, dass die Ursache der Einwirkung der beiden Er-

krankungen aufeinander darin zu suchen ist, dass mit dem Auftreten des Carcinoms sich eine überraschende Kohlenhydrattoleranzsteigerung einstellt. Die Autoren B o a s , K a p p l e r , G i l b e r t und W e i l l, auch R o - b i n sind der Ansicht, dass der Krebs bei Diabetikern besonders rasch verlaufe. Nach ihnen bieten der erhöhte Zuckergehalt der Körpersäfte und das Gewebe des Diabetikers die günstigsten Bedingungen für Entwicklung und Wachstum des Carcinoms. Mit Zunahme der Zuckerkranken müsste auch die Zahl der Kombinationsfälle von Carcinom und Diabetes entsprechend ansteigen. Doch hat sich diese Annahme, die auf kleinen Zahlen beruhte, nicht lange halten können.

Die Vermutung liegt nahe, dass der gestörte Stoffwechselhaushalt der Zuckerkranken Stoffe enthält, die auf den Tumorstoffwechsel antagonistisch wirken oder wie L i c k i n t es formuliert: "Rein gefühlsmässig scheint der Zuckerkranke aus irgendwelchen Stoffwechselgründen heraus weniger zur Krebserkrankung disponiert zu sein als der Nicht-Zuckerkranke."

D y r o f f begründet das seltene Zusammentreffen von Carcinom und Diabetes mit dem artverschiedenen Stoffwechselchemismus der beiden Erkrankungen.

Stoffwechsel des Carcinoms und der Tumorzelle

Man versuchte wohl von Anfang an für die Seltenheit des gemeinsamen Vorkommens von Carcinom und Diabetes eine Erklärung zu finden, aber es lagen nur wenig Beobachtungen vor, die auf den veränderten Stoffwechsel bei Diabetikern hinwiesen. Es ist daher zunächst notwendig, den tieferen Gründen und Stoffwechselbesonderheiten, die diese beiden Kombinationskrankheiten charakterisieren, nachzugehen.

Wir wissen heute, dass die Krebszelle sich von der Normalzelle durch ihre biologischen Eigenschaften unterscheidet. B o r s t sagt: "Das wichtigste Merkmal der Geschwulstzelle ist ihre dauernd betätigte Fähigkeit zu beschleunigtem Wachstum. Diese potentielle Eigenschaft kann sie nur dann voll entfalten, wenn sie in ihrer Umgebung Reiz- und Nahrungsstoffe findet." Das autonome und beschleunigte Wachstum ist auch charakteristisch und bestimmend für die Bösartigkeit einer Geschwulst. Für die abnorme und gesteigerte Teilungsfähigkeit der Krebszellen sind besondere humorale Bedingungen und Wachstumsstoffe erforderlich.

Es wurde früher angenommen, dass die Geschwulstzelle spezifische Stoffwechselprodukte absondert, die auf die umgebenden Gewebe eine fermentative Wirkung ausüben sollten. So fanden R o f f o und C o r r e a einen gesteigerten Eiweiss- und Lipoidzerfall bei malignen Tumoren, für den zunächst keine befriedigende Erklärung gefunden werden konnte. Es wurde damals nur angenommen, dass durch die proteolytischen Fermente der Krebszelle ihre Ausbreitung sogar unter ungünstigsten äusseren Umständen erfolgen kann. W i l l s t ä t t e r und B a c h m a n n entdeckten 1900 das Ferment Kathepsin und waren der Ansicht, dass dieses bei der Proteolyse der Tumoren eine grosse Rolle spiele. Spätere Untersucher haben aber dann nachgewiesen, dass das Kathepsin viel mehr auf dem Gebiet der Eiweiss-synthese eine Rolle spielt als auf dem der Eiweiss-spaltung.

E d e l b a c h e r und M e r z fanden bei ihren Untersuchungen, dass alle Tumoren Arginase enthalten und dass der Tumor dieses Ferment stark an sich reißt, so dass der übrige Körper an Arginase verarmt. A b d e r - h a l d e n gelang jedoch der experimentelle Nachweis, dass dieser Vorgang keine spezifische Eigenschaft der

Krebszelle, sondern ein Charakteristicum aller schnell wachsenden Gewebe ist. Dasselbe gilt für zahlreiche andere Fermente. Nach A b d e r h a l d e n sind dagegen die Redoxasen vom Typ der Eisenproteide deutlich vermindert. In erster Linie scheint dies für die Cytochrome zuzutreffen, man bezeichnet daher die Krebszelle als " C y t o c h r o m - d e f e k t ". Die zu den Pyridinproteiden gehörenden Fermente sind in ihrer Gesamtmenge offenbar nicht wesentlich vermindert, doch ist das Verhältnis der hydrierten zur dehydrierten Form sehr stark zugunsten der hydrierten verschoben. Die Untersuchungen der anderen Aminosäuren ergaben, dass diese vom Tumorgewebe nicht angegriffen werden.

Mit dem schnellen Wachstum und der gesteigerten Proteolyse mag auch die erwähnte Eigenschaft der Geschwulstzellen, das Medium in den Gewebekulturen zu verflüssigen, zusammenhängen. D e m u t h und v. R i e s e n stellten fest, dass Kochextrakte aus Hühnersarkomzellen das Kulturmedium verflüssigen, während dies Kochextrakte aus normalem Gewebe nicht tun.

Schon vor dem Nachweis des erhöhten Glykose- und Zuckerbedarfs der Tumorzellen durch W a l d s c h m i d t - L e i t z stellte A. B r a u n s t e i n 1903 experimentell fest, dass das Tumorgewebe 30-40 % des im Autolysat befindlichen Zuckers zerlegt. P. R o n d o n i und v. W i t z l e b e n gelang die gleiche Beobachtung. Die Feststellung, dass die gesteigerte Proteolyse mit einer erhöhten Glykolyse im Tumorstoffwechsel parallel verläuft, erlaubt den Schluss, dass der Bedarf an Glykose im Tumorgewebe sehr gross ist. Das ist im Hinblick auf die grosse Vitalität der Krebszelle durchaus verständlich.

Einen grossen Fortschritt auf dem Gebiet des Geschwulststoffwechsels verdanken wir den Untersuchungen von O. W a r b u r g . W a r b u r g und Mitarbeiter fanden den grundlegenden Unterschied zwischen normalen

Zellen und Geschwulstzellen in der verschiedenartigen Atmung der Gewebe. Gesunde Körperzellen leben durch Atmung und gehen bei Sauerstoffmangel zugrunde. Geschwulstzellen dagegen können ausser durch die Atmung auch durch Zuckerspaltung ausreichend Energie gewinnen, sodass sie sogar bei vollständigem Fehlen von Sauerstoff leben und wachsen können. Zwar ist die Fähigkeit der Zuckerspaltung keine spezifische Eigenschaft der Tumorzelle, unter anaeroben Bedingungen findet sie sich bei den meisten tierischen Zellen. Geht man aber von aeroben Bedingungen aus, so ist in allen gesunden Körperzellen, den ruhenden wie auch den wachsenden embryonalen, infolge der Atmung Milchsäure überhaupt nicht oder nur in geringer Menge vorhanden. Schon Pasteur zeigte, dass durch die Atmung die Milchsäure schwindet. Nur bei geschädigten und absterbenden Zellen reicht die Atmung nicht aus, die gebildete Milchsäure zum Schwinden zu bringen, sodass es auch unter aeroben Bedingungen zu einer Milchsäurelyse kommt. Diese Phase des Stoffwechsels geschädigter Zellen findet sich besonders bei Tumorzellen. Bei diesen ist stets, auch unter aeroben Bedingungen, eine starke Glykose vorhanden, wahrscheinlich ist sogar das bösartige Wachstum der Tumoren an diese aerobe Zuckerspaltung und Säurebildung gebunden. Die Tumorglykolyse sinkt mit abnehmendem Zucker- und Bikarbonatgehalt bei steigender Wasserstoffionenkonzentration. Für die anaerobe Glykose von Tumoren fand Warburg als Optimum eine Zuckerkonzentration von etwa 0.15 %, eine Bikarbonatkonzentration von $2,5 \cdot 10^{-2}$ molar und einen P_H -Wert von 7.58, also ungefähr die Bedingungen von Serum oder Gewebe. Die Krebszelle lebt also im wesentlichen auf Kosten eines Gärungsvorganges; das Rattencarcinom z.B. oxydiert von 13 Molekülen Zucker nur eines, die 12 anderen werden zu Milchsäure gespalten. Die Energieerzeugung durch Gärung ist aber gegenüber derjenigen durch Oxydation sehr unpro-

duktiv. Die durch die Glykose frei werdende Energie beträgt 42 % der durch die Atmung frei werdenden. Diese Angaben von W a r b u r g und seinen Schülern sind inzwischen von zahlreichen anderen Autoren - auch von F i s c h e r - W a s e l s - in vollem Umfang bestätigt worden.

Beim Studium der oben angegebenen Werte von W a r b u r g wird klar, dass das Wachstum der Krebszelle doch an bestimmte physiologische Bedingungen gebunden ist. Es scheint, als ob der P_H -Wert von Blut und Gewebe im Leben der Tumorzelle eine bedeutende Rolle spielt. Ein P_H -Wert von 7,58 und eine Bikarbonatkonzentration von $2,5 \cdot 10^{-2}$ ergeben eine Reaktion, die leicht nach der alkalischen Seite verschoben ist. Die Untersuchungen, die 1930 J o o s auf diesem Gebiet machte, bestätigen diese Tatsache. Er fand bei krebserkrankten Mäusen eine deutliche Verschiebung des P_H -Wertes nach der alkalischen Seite und noch alkalischer reagierten die Nekrosen im Geschwulstgewebe. Ebenfalls im Jahre 1930 veröffentlichten auch R e d i n g und S l o s s e ihre Untersuchungsergebnisse. Sie haben eine genaue und sämtliche Fehlerquellen peinlichst vermeidende Methode zur Bestimmung des P_H -Wertes des Blutplasmas ausgearbeitet und mit dieser Methode an einer grossen Zahl Krebskranker eine deutliche und regelmässige Alkalose im Blutplasma festgestellt. Die Untersuchungen, die später F i s c h e r - W a s e l s und S c h m i d t mit der Redingschen Methode bei Krebskranken machten, bestätigten Redings Ergebnisse; sie fanden einen P_H -Wert von 7,75. Diese Verschiebung nach der alkalischen Seite deutet darauf hin, dass die Oxydation im Organismus herabgesetzt und gleichzeitig die Gärungsvorgänge gesteigert sind. Doch sind damit noch nicht alle wesentlichen Faktoren des Krebsstoffwechsels aufgedeckt, wenn auch die Entdeckung der Alkalose im Organismus des

Krebserkrankten grundsätzliche Anhaltspunkte und Einblicke in das Stoffwechselgeschehen der Tumorzellen gibt. Die Wasserstoffionenkonzentration mit einem P_H -Wert, der leicht nach der alkalischen Seite verschoben ist, bietet die günstigsten physiologischen Bedingungen für die Entwicklung und das Wachstum der Krebszelle.

Stoffwechsel des Diabetikers.

Wie sieht es nun im Stoffwechselhaushalt des Zuckerkranken aus? Welche humoralen Bedingungen bietet der gestörte Stoffwechsel für die Entstehung und das Wachstum eines Carcinoms? Welche P_H -Werte haben Blut und übrige Gewebe des Diabetikers. Diese Fragen finden wir ausführlich und erschöpfend beantwortet in den Arbeiten von Lucke, v. Noorden, Falta, Bertram und Wiechmann. Die Stoffwechselstörungen im Organismus des Diabetikers werden durch ihre Hauptsymptome Hyperglykämie, Glykosurie und den schwer gestörten Kohlenhydratstoffwechsel charakterisiert. Diese ernsthaften Störungen als Dauerzustand einer diabetischen Stoffwechsellage können selbstverständlich nicht gleichgültig sein, sondern werden in vieler Hinsicht zu ungünstigen Folgeerscheinungen führen müssen. So kommt es infolge einer erhöhten Hyperglykämie und Glykosurie zur Glykogenverarmung der Leber, auch andere wichtige biologische Abläufe werden mit der Zeit in Mitleidenschaft gezogen. Die ständige Ueberladung des Blutes und dadurch auch der Gewebe mit Zucker schädigt die Lebensfähigkeit der Zelle und macht sie gegen äussere Einflüsse widerstandsunfähig. Die ständige Zuckerausscheidung führt zu Verlusten der Kohlenhydratreserven, der laufende Bedarf wird durch die Umwandlung der körpereigenen Aminosäurenbestände in Zucker gedeckt. Durch die Polyurie treten grosse Wasserverluste

ein, die Bluteindickung, Haut- und Gewebsaustrocknung verursachen. Gleichzeitig ist die Perspiratio insensibilis stark gestört, um die Wasser- und Alkaliverluste einigermaßen einzusparen. Eine Ausnahme macht das NaCl , das im Interesse der Erhaltung der biologisch wichtigen Isotonie in die Gewebe abwandert, weshalb es auch bei Diabetikern trotz Polyurie manchmal zu Oedembildung kommen kann. Besonders schwere Folgen haben der Glykogenschwund, bzw. die Glykogenfreiheit der Leber. Wir wissen, dass die Verbrennung der Fette im Feuer der Kohlenhydrate geschieht. Der Abbau zu Kohlensäure und Wasser findet beim Diabetiker nicht statt, es treten Acetonkörper, Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure im Blut auf. Diese finden sich dort in grosser Menge, da die Nieren diese starken Säuren, wegen der Gefahr einer Gewebsschädigung, nicht in beliebigem Umfang auszuschcheiden vermögen, sondern gleichzeitig immer äquivalente Alkalimengen ausscheiden müssen, die sie dem Alkalibestand, zuletzt der Knochenasche, entnehmen und in Form des Ammoniaks der Harnstoffsynthese entziehen. Aus dem Ammoniakgehalt des Urins kann man daher wichtige Schlüsse auf eine sich im Körper vorbereitende Acidose ziehen. Aus der Physiologie wissen wir, dass eine relativ geringe Verschiebung in den Körpersäften nach der sauren oder der alkalischen Seite schwere Folgen hat und mit dem Fortbestand des Lebens nicht zu vereinbaren ist. Die Auswirkungen eines Coma diabeticum sind allgemein bekannt. Für unsere Fragestellung sind die Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration und die Blutreaktion beim Diabetiker wichtig. Die P_H -Werte sinken unter die Norm von 7,28 bis 7,4 auf Werte, die bei 7 oder sogar darunter liegen, was immer zum Coma führt. Für die hochvitale Krebszelle entstehen durch diese Verschiebung des P_H -Wertes nach der acidotischen Seite hin ungünstige, stark entwicklungshemmende Bedingungen.

Zusammenfassend ergeben sich folgende Unterschiede:

1. Beim Tumorträger:

Regelmässige Alkalose mit einem P_H -Wert von 7,55 bis 7,58 und eine Bikarbonatkonzentration von $2,5 \cdot 10^{-2}$. Diese Wasserstoffionenkonzentration mit einer nach der alkalischen Seite verschobenen Reaktion bietet für die Krebszelle die günstigsten Entwicklungsbedingungen.

2. Beim Diabetiker:

Die Reaktion der Körpersäfte und Gewebe zeigt eine Verschiebung nach der acidotischen Seite mit P_H -Werten von 7,0 bis 6,8. Werte, die ungünstig für die Entwicklung und das Wachstum der hochvitalen Krebszelle sind.

Die gestörte Stoffwechsellage des Diabetikers, die sich vor allem in der Verschiebung des P_H -Wertes nach der acidotischen Seite zeigt, führt bei gleichzeitig bestehendem Carcinom zu einer Wachstumshemmung der Krebszelle. Die Suche nach weiteren, für die Tumorzelle entwicklungshemmenden Momenten und Faktoren im stark gestörten Haushalt des Zuckerkranken bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Aufgabe dieser Arbeit ist es, an Hand des grossen Uteruscarcinom-Krankenmaterials der Universitäts-Frauenklinik Erlangen die Frage zu klären, wie häufig Carcinom und Diabetes zusammen vorkommen und ob die chemischen Stoffwechselunterschiede der beiden Erkrankungen den Krankheitsablauf beeinflussen.

Eigene Untersuchungen.

Den eigenen Untersuchungen liegt das Krankengut der Universitäts-Frauenklinik Erlangen aus zwei Jahrzehnten zugrunde. Unter 50 384 Krankengeschichten aus den Jahren 1930 bis 1952 fanden wir 3 261 Uterus-Carcinome (2 699 Collum-Carcinome und 562 Corpus-Carcinome), von denen nur 12 mit Diabetes mellitus vergesellschaftet waren, was einem Prozentsatz von 0,36 entspricht. Diese Zahl ist auffallend klein und verdient Beachtung. Die Verteilung auf die einzelnen Jahre ist aus Tabelle I ersichtlich. Es ist interessant, dass 4 von den 12 Kombinationsfällen, also ein Drittel, in den Friedensjahren bis 1939 zu finden sind, während in den Kriegs- und ersten Nachkriegsjahren von 1940 bis 1947 nur 2 Fälle von Diabetes und Uteruscarcinom zur Behandlung kamen, seit der Währungsreform von 1948 bis 1952 weitere 5. Auch bei diesem kleinen Zahlenmaterial finden wir die Tatsache bestätigt, dass knappe Ernährung das Auftreten von Diabetes verhindert, eine Beobachtung, die schon B o u c h a r d a t 1870/71 bei der Behandlung von Paris gemacht hat und die auch im und direkt nach dem ersten Weltkrieg in Deutschland gemacht wurde. Dass kalorienreiche Nahrung und besonders Leckereien die Diabetesentstehung begünstigen, zeigen die Zahlen von B e r n i n g , die er in Prozenten ansetzt. In der Zeit der knappen Ernährung in Deutschland im Jahre 1940 betrug die Zahl der Zuckerkranken 0,2 % der Gesamtbevölkerung, im Jahre 1954 dagegen 0,6 %. S c h l i a c k schätzt sie noch höher. In der Schweiz sind nach H a n h a r t 0,4 % der Bevölkerung zuckerkrank; für Nordamerika gibt J o h n ihre Zahl mit 2 % an. Damit findet unsere Beobachtung sowie die zahlenmässige Verteilung der ermittelten Kombinationsfälle auf die einzelnen Jahre eine statistische Bestätigung und Erklärung.

Als Durchschnittsalter der 3 261 Uteruscarcinom-trägerinnen errechneten wir 54,47 Jahre, für die Kombinationsfälle 57,81 Jahre (für die Corpuscarcinomkranken 58,33 und für die Collumcarcinomkranken 57,17 Jahre), d. i. eine Differenz von 3,34 Jahren zugunsten der Diabeteskranken, die sich ungefähr mit der von K r ü g e r errechneten deckt. K r ü g e r fand ebenfalls bei den rein Krebskranken ein Durchschnittsalter von 58,49 Jahren, bei den rein Zuckerkranken ein solches von 59,7 Jahren und bei den Kombinationsfällen Carcinom und Diabetes ein Durchschnittsalter von 62,1 Jahren.

Im Vergleich zu den rein Krebskranken zeigen die carcinomkranken Diabetiker eine Lebensverlängerung von 3,6 Jahren, zu den rein Zuckerkranken eine solche von 2,4 Jahren. Diese Zahlen erlauben den Schluss, dass die Kombinationserkrankung Carcinom und Diabetes keinen rascheren Verlauf zeigt als jede dieser Krankheiten für sich allein. Wir können uns daher der Ansicht von K a p p l e r , G i l b e r t , W e i l , B o a s und E s k u c h e n , das Zusammentreffen von Carcinom und Diabetes bewirke einen schnelleren Krankheitsverlauf, nicht anschliessen, da unsere eignen Ergebnisse dieser Behauptung widersprechen.

Die Richtigkeit der Feststellung, dass unsere von Carcinom und Diabetes befallenen Patientinnen ein Durchschnittsalter von 57,81 (nach K r ü g e r 62,1) Jahren erreichten, bestätigen auch neuere Arbeiten, die sich mit dem Problem Zuckerkrankheit und Lebenserwartung beschäftigen. So berichtet J o s l i n auf Grund englischer Verhältnisse über die Erfahrungen, die er bei 20 000 Diabetikern im Verlaufe von 5 Jahrzehnten gesammelt hat. Er fand, dass die durchschnittliche Lebensdauer bei den Diabetikern, dank der Insulin- und Diätbehandlung,

heute auf 63,4 Jahre angestiegen ist, d.h. im Vergleich zum Jahre 1900 (Lebensdurchschnitt 49 Jahre) eine Lebensverlängerung von 14,4 Jahren zu verzeichnen ist. Auf Grund dieser Entwicklung rechnet J o s l i n damit, dass sich die mittlere Lebensverlängerung der Zuckerkranken in den nächsten 50 Jahren sogar noch verdoppeln wird.

Als besonders bemerkenswert ist zu verzeichnen, dass unter unseren 12 Kombinationsfällen nur 4 Collumcarcinome zu finden sind, dagegen aber 8 Corpuscarcinome. Bei dem grossen Krankengut, das dieser Arbeit zugrunde liegt, kann es sich nicht um einen Zufall handeln: unter 2 699 Collumcarcinomen waren 4 Fälle mit Diabetes vergesellschaftet, von 562 Corpuscarcinomen dagegen 8. Ob das Material ausreicht, um einen signifikanten Unterschied anzunehmen, möchte ich dahingestellt sein lassen. Es scheint aber doch, dass bei dem Zusammentreffen von Diabetes und Corpuscarcinom innersekretorische Wechselbeziehungen eine Rolle spielen

Das Collumcarcinom, in der Mehrzahl der Fälle durch mechanische oder chemische Reize entstanden, scheint auf innersekretorische Impulse weniger anzusprechen. Diese Frage erfordert für eine stichhaltige Beantwortung aber ein viel grösseres Material. Eventuell wären auch Tierversuche dafür heranzuziehen.

Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei unseren Fällen um Erkrankungen an Uteruscarcinom und Diabetes melitus. An Hand der Krankengeschichten dieser Patientinnen, die wir mit den wichtigsten Einzelheiten wiedergeben, wollen wir folgende Fragen besonders berücksichtigen und prüfen:

- A. Welche Erkrankung trat zuerst auf?
- B. Wachstum und Grösse des Tumors.
- C. Blutzucker und Urinzucker vor und nach der Behandlung.
- D. Metastasierung der Carcinome.
- E. Therapie und therapeutischer Erfolg.
- F. Verlauf der Kombinationserkrankung und Lebensdauer.

Besprechung der wichtigsten klinischen Einzelheiten der gefundenen 12 Kombinationsfälle und

Beantwortung der gestellten Fragen

A. Welche Erkrankung trat zuerst auf?

Bei Durchsicht der 12 Kombinationsfälle finden wir, dass bei den Fällen 2,3,6,7,8,10 und 11 bereits seit Jahren ein Diabetes bestand, bei zwei Fällen sogar seit 9 bzw. 14 Jahren. Nur bei den Fällen 1,4,5,9 und 12 trat erst nach der Radium- und Röntgenbestrahlung Zucker in Blut und Harn auf. Demnach lag bei 7 Patientinnen anamnestisch ein primärer, nur bei 5 Patientinnen ein latenter Diabetes vor. Es darf angenommen werden, dass bei diesen 5 Fällen eine Insuffizienz des Pankreas bestand und nur durch den erhöhten Glykosebedarf der Tumorzellen die charakteristischen Symptome der Zuckererkrankung nicht auftraten. Erst nach der Bestrahlung und Tumorschädigung führte die vorhandene Pankreasinsuffizienz zur Diabetes- Manifestation.

B. Wachstum und Grösse des Tumors ¹⁾

Das Carcinom bei Fall 1 (Corpus-Carcinom 1) wurde als klein, der Uterus als etwas vergrössert und knollig be-

1) Die Einteilung der Carcinome erfolgte nach der international gültigen Gruppierung. Die ausführlichen Krankengeschichten finden sich als Anhang am Ende der Arbeit.

schrieben. In der Umgebung des Tumors fanden sich keine Infiltrationen. Die Kontrolluntersuchungen im Laufe der nächsten 4 Jahre zeigten keine Abweichungen von dem bereits erhobenen Befund. Zum ersten Male tastete man im Jahre 1935, d.h. nach 5 Jahren, suprasymphysäre Metastasen (wahrscheinlich Ovarialtumoren). Exitus 1936, nach 6 Jahren.

Als kleiner Defekt im Bereich des Muttermundes wurde der Tumor bei Fall 2 (Collum-Carcinom I) bezeichnet. Histologisch konnte ein Plattenepithelcarcinom festgestellt werden. Das Carcinom war sehr klein und strahlenempfindlich. Bei den Nachuntersuchungen im Dezember 1932 fand sich im linken Parametrium eine derbe tumorartige Infiltration. Der Trichter an der Portio war abgeheilt, gut epithelisiert, es kam aber zu einer langsamen Ausbreitung des Carcinoms in den Parametrien. Die Patientin lebte 5 Jahre nach Abschluss der Behandlung.

Die Patientin, Fall 3 (Corpus-Carcinom I) kam wegen unregelmässiger Blutungen in die Universitäts-Frauenklinik. Gynäkologisch fand man den Uterus kaum vergrössert. Resistenzen waren ebenfalls nicht tastbar. Bei der Abrasio wurde mässig Material gewonnen. Histologisch diagnostizierte man ein Adenocarcinom des Corpus uteri. Bei der Patientin bestand Diabetes seit Jahren. Bei der stationären Aufnahme war ihr Allgemeinzustand sehr schlecht. Der körperliche Verfall der Patientin schritt rapid fort. Exitus einen Monat nach Beginn der Behandlung.

Sehr interessant und von grosser Bedeutung für uns ist der Fall 4 (Systemcarcinome mit Metastasen). Hier finden wir die Feststellung von H. H u b e r bestätigt, dass bei Genitalcarcinom und Mammacarcinom ursächlich gemeinsame Faktoren mit beteiligt sind und dass funktionelle Wech-

selbeziehungen bestehen. H u b e r nennt diese Carcinome Systemcarcinome des weiblichen Genitales.

Die Patientin kam 1928 zur Behandlung eines Mammacarcinomes links in die Klinik. Nach der Röntgenbestrahlung wurde ein latenter Diabetes manifest. Das Carcinom bildete sich zurück und die ständig unter Kontrolle stehende Patientin blieb 11 Jahre symptomfrei. 1939 war die Brust frei von Carcinom, doch trat damals ein Adenocarcinom des Corpus uteri auf, das auch wieder der Strahlenbehandlung unterworfen wurde. 1941 wurde ein kleiner Tumor an der Portio festgestellt, der sich histologisch als Plattenepithelcarcinom erwies und gleichzeitig kam es zu einem Adenocarcinom in der linken Mamma mit Lymphaussaat.

Es handelte sich hier um einen typischen Fall multipler Carcinombildung nach abgeheiltem Mammacarcinom: 1928 Mammacarcinom links (Adenocarcinom); 1939 Corpus-Carcinom (Adenocarcinom); das aber - nach 11 Jahren auftretend - wohl als neues Carcinom angesehen werden darf. 1941 Portiocarcinom (Plattenepithelcarcinom), das wegen der histologischen Verschiedenheit als 3. Carcinom betrachtet werden muss, und gleichzeitig ein Adenocarcinom in der linken Brust, wohl eine vom Corpus uteri ausgehende Metastase.

Gerade dieser Fall zeigt, dass ein gleichzeitig bestehender Diabetes keinen verschlechternden Einfluss auf die Heilung des Carcinoms hat. Die Patientin lebte 13 Jahre nach der ersten Carcinomerkrankung.

Fall 5 (Collum (Collum-Carcinom I) kam wegen rosafarbener Blutungen in die Klinik. Bei der gynäkologischen Untersuchung fand sich an Stelle der Portio ein Tumor mit ulcerierter Oberfläche; die Ulceration griff rechts auf die Vaginalwand über. Histologisch wurde ein Plattenepi-

thelcarcinom festgestellt. Bei der Kontrolluntersuchung zeigte der Tumor keine grosse Wachstumstendenz, es fanden sich auch keine Infiltrationen und Metastasen. Die Patientin lebte $3 \frac{1}{2}$ Jahre nach Auftreten der Erkrankung.

Fall 6 (Collum-Carcinom II). Bei der Patientin wurde bereits 1925 eine Totalexstirpation vorgenommen, die Ursache dafür konnte durch die Anamnese nicht sicher geklärt werden. 1936 stellten sich Leib- und Rückenschmerzen, begleitet von Ausfluss, ein. Die gynäkologische Untersuchung ergab: Portiostumpf höckerig, rechts mehr tubenartig aufgetrieben, zerklüftet, Parametrien beiderseits etwas infiltriert. Histologisch wurde ein Plattenepithelcarcinom diagnostiziert. Nach der Röntgenbestrahlung 1939 wurde ein latenter Diabetes manifest. Die Nachuntersuchung nach 4 Jahren ergab keine weitere Entwicklung des Tumors, keine neuen Infiltrationen, nur im rechten Vaginalwinkel einen bohnengrossen Tumorrest. Lebensdauer nach der letzten Nachuntersuchung im Jahre 1944 noch 6 Jahre.

Das Carcinom bei Fall 7 (Collum-Carcinom III) war hühnereigross, Parametrien und Collum waren infiltriert. Im Speculum: nekrotisch zerfallender Tumor; histologisch: Plattenepithelcarcinom. Bei der Patientin bestand seit Jahren ein Diabetes mellitus. Das weit fortgeschrittene Carcinom entwickelte sich rascher als andere Kombinationsfälle und zeigte stärkere Infiltrationstendenz. Die Patientin lebte nur noch 3 Monate nach Beginn der Behandlung.

Das grösste Carcinom unter unseren Fällen fand sich bei Fall 8 (Corpus-Carcinom I). Der Tumor wurde als mächtiger Blumenkohl bezeichnet, ferner war noch ein Collumpolyp vorhanden; Infiltrationen waren nicht festzustellen. Die histologische Untersuchung ergab ein medulläres Adenocarcinom des Corpus uteri. Nach der Radikaloperation wurde die Patientin röntgenbestrahlt; bei den späteren Nachuntersuchun-

gen konnten keine Infiltrationen und Metastasen nachgewiesen werden. Die Patientin ist symptomfrei und lebt seit der Behandlung - jetzt 1955 - 7 Jahre.

Fall 9 (Corpus-Carcinom I) bestätigt erneut unsere Beobachtung, dass das Carcinomwachstum bei bestehendem Diabetes (bei dieser Patientin latent vorhanden) gehemmt ist. Nach der Menopause traten bei der Patientin Blutungen und blutiger Ausfluss auf, die gynäkologische Untersuchung bot keine Besonderheiten. Bei der durchgeführten Abrasio wurde nur mässig Material gewonnen. Das Carcinom war anscheinend sehr klein und sass hoch im Fundus.; histologisch diagnostizierte man ein solides Adenocarcinom des Corpus uteri. Nach den Radium- und Röntgenbestrahlungen wurde bei der Patientin erstmals Diabetes festgestellt. Bei der Nachuntersuchung nach 3 Jahren fand sich im linken Parametrium eine deutliche Verkürzung und Infiltration; bei der rectalen Untersuchung ein vergrösserter Uterus, Collum derb höckerig. Eine erneute Abrasio ergab winzige Trümmer von Schleimhautmaterial, die histologisch keinen Anhalt für ein Rezidiv ergaben. Ein Jahr später traten erneut Blutungen auf, die Patientin verlor 16 Pfund an Gewicht. Bei der Abrasio am 16.1.53 wurde spärlich Material gewonnen, das bei der histologischen Untersuchung als Corpuscarcinom-Recidiv diagnostiziert wurde. Exitus 4 Jahre nach der Behandlung.

Bei Fall 10 (Corpus-Carcinom I) ist zu bemerken, dass die Patientin bereits seit Jahren (1937) an Diabetes litt. Ihre Hauptbeschwerden bestanden in Blutungen, die nach der Menopause auftraten. Der gynäkologische Befund war ohne Besonderheiten. Die histologische Untersuchung nach der Abrasio ergab: unreifes, unverhorntes, zur Nekrose neigendes Plattenepithelcarcinom des Corpus uteri. Eine histologische Diagnose, die sehr selten bei Corpus-Carcinom zu finden ist.

Die Behandlung bestand aus Radium- und Röntgenbestrahlung. Der Zustand der Patientin besserte sich, Die Nachuntersuchungen ergaben keinen Rezidivverdacht. Die Patientin lebt noch 1955, d.h. 4 Jahre nach der Behandlung.

Bei Fall 11 (Corpus-Carcinom I) bestand seit Jahren ein Diabetes. Die Patientin kam wegen unregelmässiger Blutungen in die Klinik. Gynäkologisch war die Portio etwas derb, der Uterus in seiner Grösse an der Grenze der Norm, von glatter Oberfläche, beweglich, die Parametrien beiderseits verkürzt. Die histologische Untersuchung ergab ein unreifes Adenocarcinom des Corpus uteri. Bei der Nachuntersuchung fand sich kein Anhalt für Recidiv. Die Patientin lebt noch 1955, 4 Jahre nach der Behandlung.

Bei der Patientin, Fall 12 (Corpus-Carcinom II) trat 4 Jahre nach der Menopause mässig starker blutiger Ausfluss mit Beimengung von Blutklumpen auf. Bei der gynäkologischen Untersuchung waren die äusseren Genitalien atrophisch, die Scheide mittelweit, überall glatt, die Portiooberfläche uneben, derb, Muttermund geschlossen. Uterus im ganzen retroponiert, Collum nicht verbreitert. Corpus deutlich vergrössert, schlecht abgrenzbar, da völlig unbeweglich. Parametrien nicht infiltriert, Adnexe frei. Bei der Abrasio entleerte sich reichlich bröckeliges Material, das vor allem von der Cavumhinterwand gewonnen wurde. Histologisch wurde ein Adenocarcinom des Corpus uteri diagnostiziert. Bei den Nachuntersuchungen wurde der Uterus als klein, beweglich, die Parametrien als gespannt beschrieben. Nach den Radium- und Röntgenbestrahlungen wurde ein latent vorhandener Diabetes manifest. Die Patientin lebt noch (1955) 4 Jahre nach der Behandlung.

Zusammenfassend stellen wir über die Grösse und das Tumorwachstum bei unseren 12 Kombinationsfällen folgendes fest: fast alle Carcinome, eine Ausnahme machen Fall 7

und Fall 8, waren klein, das Abrasiomaterial wurde als spärlich, wenig oder mässig beschrieben, es wurden winzige Trümmer gewonnen, nur bei Fall 7 war der Tumor hühner-eigross und bei Fall 8 als mächtiger Blumenkohl bezeichnet. Das Wachstum der Carcinome war sehr langsam, verzögert, die Tumorzelle war nicht so vital und äusserte keine potentiellen Eigenschaften. Sie war in ihrer beschleunigten Zellvermehrung und Wachstumsaktivität stark gehemmt. Eine Ausnahme von dieser Feststellung machten nur die Fälle 3 und 7.

C. Blutzucker- und Urinzuckerwerte vor und nach der Behandlung.

Bei unseren 12 Kombinationsfällen lag bei 7 Patientinnen ein primärer und bei 5 ein latenter Diabetes vor. Die Blut- und Urinzuckerwerte bewegten sich bei unseren seit Jahren an Diabetes leidenden Patientinnen im Stadium des Tumorstadiums a) vor der Radium und Röntgenbestrahlung b) nach der Radium- und Röntgenbestrahlung wie folgt:

a) vor der Bestrahlung

b) nach der Bestrahlung

(Blz. = Blutzucker UZ. = Urinzucker)

Fall 1	Blz. keine Angaben	
	UZ. negativ	UZ. negativ
Fall 2	Blz. 280 mg %	Blz. 300 mg %
	UZ. 4,2 %	UZ. 5 %
Fall 3	Die Patientin lebte nur noch einen Monat.	
Fall 4	In Behandlung eines Internisten. Hier keine Untersuchungsbefunde. Spritzt Insulin seit Jahren.	
Fall 5	UZ. 1,2 %	UZ. 2,9 %

a) vor der Bestrahlung

Fall 7 Blz. neg.
UZ. 1 %

Fall 9 Blz. -
UZ. 0,6 %

Fall 10 Blz. 370 mg %
260 mg %
230 mg %

Fall 11 Blz. negativ
spritzt Insulin

Fall 12 Blz. neg.
UZ. neg.

b) nach der Bestrahlung

Blz. 324 mg %
nicht untersucht

Blz. 153 mg %, 220 mg %
300 mg %
UZ. nicht untersucht.

Insulin
Blz. 280 mg % trotz
Insulin
260 mg % Blz. erhöht.

Blz. 258 mg %
UZ. 4,4 %

Blz. 288 mg %
UZ. 5,02 %, 6 %.

Besonders demonstrativ sind die Fälle, bei denen vor der Radium- und Röntgenbestrahlung ein latenter Diabetes vorlag. Durch das Carcinomwachstum und den damit erhöhten Glykosebedarf waren die Symptome für das Vorliegen einer Pankreasinsuffizienz vollkommen verwischt. Erst nach der Bestrahlung fanden sich erhöhte Blutzucker- und Urinzuckerwerte. Bei Fall 1 wurde innerhalb von 5 Jahren nach der Bestrahlung ein schwerer Diabetes manifest. Die Patientin musste in lebensbedrohlichem Zustand in die Mediz. Universitätsklinik Würzburg eingeliefert und behandelt werden. Sie starb an den Folgen der schweren Diabeteserkrankung. Genaue Blut- und Urinzuckerwerte liegen uns nicht vor, da die Behandlung auswärts durchgeführt wurde.

Bei Fall 4 wurde 1928 eine Röntgenbestrahlung wegen Mammacarcinom durchgeführt. Nach der Bestrahlung wurde ein latenter Diabetes manifest. Seit dieser Zeit spritzte die Patientin täglich 25 E Insulin. 1939 wurde sie wegen Corpuscarcinom in der Klinik behandelt. Auf Anraten von

Herrn Professor Wintz hat die Patientin während der Bestrahlung 50 E Insulin erhalten.

Bei Fall 5 fanden sich nach der Bestrahlung Urinzuckerwerte von 2,9 %, vor der Bestrahlung 1,2 %.

Bei Fall 7 war der Blutzucker vor der Bestrahlung negativ, der Urinzucker betrug 1 %. Nach der Bestrahlung war der Blutzucker auf 324 mg erhöht. Sehr eindrucksvoll sind die Fälle 9 und 10, 11 und 12. Nach der Bestrahlung stiegen die Blutzuckerwerte bei Fall 9 von 153 mg % auf 300 mg %; bei Fall 10, trotz Insulin, von 230 mg % auf 260 mg %. Bei Fall 12 fanden sich Blutzuckerwerte von 280 mg %, Urinzuckerwerte von 5,02 und 6 %. Die Patientin spritzte Insulin und trotzdem blieben die Blutzuckerwerte auf 240 mg % bis 272 mg % erhöht.

Alle dies Befunde bestätigen die Beobachtungen von Braunstein, Oesterreich, Rondoni, v. Witzleben und später Lucke, dass zwischen Tumorwachstum und Glykose enge Beziehungen bestehen. Im Stadium der Tumorentwicklung findet man bei bestehendem Diabetes Normalisierung der Blutzuckerwerte, bei Nichtzuckerkranken, wie Lucke berichtet, sogar recht niedrige Blutzuckerwerte. Diese Herabsetzung beruht sicherlich auf der hohen Vitalität der Krebszelle und ihrem damit zusammenhängendem hohen Kohlenhydratbedarf. Nach den Röntgenbestrahlungen und der dadurch hervorgerufenen Schädigung der Krebszellen fanden wir, dass bei anderen Patientinnen die durch das Tumorwachstum blockierten Zuckerreserven wieder frei wurden, dass dadurch eine Blut- und Urinzuckererhöhung eintrat und ein latent vorhandener Diabetes manifest wurde.

D. Metastasierung der Carcinome

Bei der Besprechung des Tumorstadiums im Zusammenhang mit unseren Fällen erwähnten wir bereits, dass die Carcinome keine grosse Tendenz zu Infiltration oder Metastasierung zeigten. Wir fanden: bei Fall 1 erst nach 5 Jahren suprasymphysäre Metastasen; bei Fall 2 nach 2 Jahren im Bereich des linken Parametriums eine derbe tumorartige Infiltration; Fall 3 lebte nur noch einen Monat und es fanden sich keine Metastasen. Fall 4 ist ein typischer Fall von multipler Carcinombildung. Das Mammacarcinom vom Jahre 1928 war nach den Bestrahlungen ca 11 Jahre symptomfrei geblieben. 1939 wurde bei der Patientin ein Corpus-Carcinom diagnostiziert; 1941 ein drittes und neues Collumcarcinom. Gleichzeitig kam es zu einer Lymphaussaat im Bereich der linken Mamma. Bei Fall 5 fanden sich keine Metastasen und Infiltrationen. Bei Fall 6 wurden die Parametrien als etwas infiltriert beschrieben. Im Collumbereich waren die Parametrien bei Fall 7 infiltriert. Fall 8 war metastasen- und infiltrationsfrei. Bei Fall 9 fand sich nach 2 Jahren ein kleines Corpuscarcinom-Recidiv. Fall 10 keine Metastasen, keine Infiltrationen. Bei Fall 11 kein Recidiv, nur eine kleine, bohnergrosse Leistendrüse links. Bei den Nachuntersuchungen bei Fall 12 fand sich kein Recidiv. In der Mitte des Kreuzbeines tastete man eine knöcherne, erbsengrosse Unebenheit.

So finden wir bei unseren Kombinationsfällen die Beobachtung bestätigt, dass nicht nur die Wachstumsfähigkeit der Krebszellen, sondern auch ihre Fortpflanzung und damit ihre Infiltrations- und Metastasierungseigenschaften stark gehemmt und gebremst sind.

E. Therapie und therapeutischer Erfolg

Die Carcinome wurden mit Radium- und Röntgenbestrahlungen behandelt und zwar bis 1946 nach der Methode vom W i n t z : Röntgentiefentherapie mit der Carcinomdosis, häufig mit einer Radium-Zusatzdosis kombiniert; in den späteren Jahren wurden die Radiumdosen erhöht. Fall 8 wurde auch operativ angegangen und dann nachbestrahlt. Die Bestrahlungen wurden von den Patientinnen gut vertragen und hatten in den meisten Fällen Erfolg. Die Carcinome waren sehr strahlenempfindlich. Wir können daher die Beobachtungen von G á l , W e b s t e r und T h i e r e n s bestätigen. G á l teilt folgende Beobachtung bei einer Patientin, die an Ovarialcarcinom und Diabetes litt, mit: "dass die Genitalcarcinome von diabetischen Frauen besser als normal auf Bestrahlungen reagieren". Ferner sei das Carcinom bei seiner Patientin inoperabel und ausgebreitet gewesen; die Patientin war nach der Bestrahlung 9 Jahre lang völlig gesund und ohne Beschwerden. D u g l a s und T h i e r e n s berichten ebenfalls über eine erfolgreiche Radiumbehandlung eines Mammacarcinoms. Die Patientin konnte nicht operiert werden, da sie an Herzschwäche und Diabetes litt. Entsprechende Beobachtungen machten auch W e b s t e r und D a u t w i t z .

Die Diabetesbehandlung bei den Patientinnen, die seit Jahren Diabetes hatten, lag zum grössten Teil in der Hand der Hausärzte und dürfte je nach Höhe der Blutzuckerwerte und Urinzuckerausscheidung in Diät und Insulingaben bestanden haben, in entsprechender Dosierung. Soweit die Behandlung in der Klinik durchgeführt wurde, richtete man sich nach der bereits erfolgten Einstellung und der Anzahl der Insulin-Einheiten, die die betreffende Patientin ausserhalb der Klinik täglich bekommen hatte. Falls ein latenter Diabetes manifest wurde, wurde die Patientin auf Grund der

Toleranzbestimmung auf entsprechende Insulineinheiten eingestellt und behandelt.

F. Verlauf der Kombinationserkrankung und Lebensdauer

Anamnestisch kamen fast alle Patientinnen wegen unregelmässiger Blutungen, krampfartiger Unterleibsbeschwerden, blutigem oder bräunlich gefärbtem Ausfluss (Beschwerden, die nach der Menopause auftraten) in klinische Behandlung.

Es ist auffallend, dass die Patientinnen wegen ihres Carcinoms in den meisten Fällen frühzeitig in Behandlung kamen. Das lässt sich vielleicht dadurch erklären, dass die meisten Frauen bereits einen Diabetes hatten, in ärztlicher Behandlung standen und daher wegen der gynäkologischen Symptome frühzeitig den Arzt konsultierten. Von den 12 Fällen gehören 9 der Gruppe I an, 2 der Gruppe II und 1 Collumcarcinom der Gruppe III (7 Corpuscarcinome Gruppe I, 1 Gruppe II; 2 Collumcarcinome Gruppe I und je 1 Gruppe II und III).

Bei Fall 1 fand sich ein Gewichtsverlust von ca 15 Pfund. Der Verlauf der Kombinationserkrankung war langsam, nur bei Fall 3 führte sie innerhalb von 1 Monat und bei Fall 7 innerhalb von 3 Monaten zum Tode. Die Tumoren zeigten kein beschleunigtes Wachstum, keine grosse Infiltrations- und Metastasierungstendenz. Zur Sicherung der Diagnose wurde bei den Patientinnen eine Abrasio oder eine Probeexcision durchgeführt und anschliessend das gewonnene Material histologisch untersucht. Es wurden zwei Arten von Carcinomen histologisch-anatomisch diagnostiziert:

7 Adenocarcinome des Corpus uteri, 4 Plattenepithelcarcinome des Collum uteri und 1 Plattenepithelcarcinom des Corpus uteri (Fall 10). Die Geschwülste zeigten sich sehr

strahlensapfindlich und nach der Bestrahlung wurden 5 latent vorhandene Diabetes-Erkrankungen manifest.

Die Radium- und Röntgenbestrahlungen wurden von den Patientinnen gut vertragen; die Diabeteserkrankung wurde je nach Höhe der Blutzuckerwerte und Urinzucker-ausscheidung mit Diät und Insulin behandelt. Die Patientinnen fühlten sich nach der Behandlung wohl, sie standen ständig unter Kontrolle und lebten nach der Carcinomerkrankung durchschnittlich 4 Jahre. (Siehe Tabelle II).

Als Durchschnittsalter errechneten wir bei unseren Patientinnen 57,81 Jahre. Es scheint hiernach bei den Kombinationsfällen im Vergleich zu den anderen Krebskranken ein relativ höheres Alter Vorbedingung zur Entwicklung des Neoplasmas zu sein. Einen beschleunigten Krankheitsverlauf; wie ihn die Autoren K a p p l e r , W e i l , B o a s und E s k u c h e n angeben, konnten wir bei unseren Fällen nicht feststellen. Auf Grund unserer Untersuchung können wir die Beobachtung von K r ü g e r voll bestätigen, dass die Kombinationserkrankung Carcinom und Diabetes keinen raschen Verlauf zeigt. Wir finden unter unseren Fällen Patientinnen, die 3,4,6,7 und 13 Jahre nach der Carcinomerkrankung noch lebten.

Zuletzt wollen wir nicht versäumen, zwischen der Carcinom-Sterblichkeit bei Diabetikern und Nichtdiabetikern auf Grund genauer statistischer Zahlen Vergleiche zu ziehen. H a u b o l d und F i s c h e r - W a s e l s berechneten auf 10 000 Menschen eine Carcinomsterblichkeit von 11,5 bis 17,5. E s k u c h e n fand bei seinen 10 948 Sektionen 15,8 Carcinomkranke pro 10 000. In neuester Zeit stieg diese Sterblichkeitszahl nicht über 17,5 pro 10 000, dagegen ist eine deutliche Abnahme der Sterblichkeitszahl der Altersschwäche vorhanden. (Siehe Tabelle III nach R o d e w a l d .

Nicht nur die allgemeine Carcinomsterblichkeitszahl ist von 7,76 im Jahre 1910 auf 16,96 im Jahre 1950 angestiegen, sondern auch die Carcinomsterblichkeit der Diabetiker. Infolge der spezifischen Insulinbehandlung, die nun seit über 30 Jahren bei Diabetes durchgeführt wird und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Diabeteskranken ständig unter ärztlicher Kontrolle und Behandlung stehen, und dass sie selbst mehr auf ihre Gesundheit achten als die Gesunden, werden die Diabetiker heute älter, d.h. sie kommen häufiger in das krebgefährdete Alter. J o s l i n stellte fest, dass die Carcinomsterblichkeit der Diabetiker von 1,5 auf 8,9 pro 10 000 angestiegen ist. Vergleichend kann man sagen, dass heute

pro 10 000 Nichtdiabetiker an Carcinom	16,96	Menschen sterben
pro 10 000 Diabetiker	an Carcinom 8,9	" "

d.h., dass die Diabetiker um 50 % seltener an Krebs sterben.
als die Nichtdiabetiker.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Bei Durchsicht von 50 384 Krankengeschichten der Universitätsfrauenklinik Erlangen der Jahre 1930 bis 1952 fanden wir 3 261 Uteruscarcinome (2 699 Collumcarcinome und 562 Corpuscarcinome), von denen nur 12 mit Diabetes mellitus (4 Collumcarcinome und 8 Corpuscarcinome) kombiniert waren. Diese Verteilung bei unsern 12 Fällen ist auffallend und lässt sich vielleicht damit erklären, dass das Collumcarcinom als Reizcarcinom anzusprechen ist, während beim Corpuscarcinom wohl innersekretorische Einflüsse eine Rolle spielen.

Der Grund für das seltene Zusammentreffen dieser beiden

Krankheiten wurde in der Verschiebung des P_H -Wertes der Körperflüssigkeiten und Gewebe gesucht. Wir stellten fest, dass die schnell wachsende Krebszelle sich am besten entwickelt bei einem P_H -Wert von 7.58, einer Bikarbonatkonzentration von $2,5 \cdot 10^{-2}$ und einer Blut- und Gewebsreaktion, die nach der alkalischen Seite verschoben ist. Die Bedingungen, die der diabetische Organismus für das Wachstum der Tumorzelle bietet, sind demnach äusserst ungünstig, ja entwicklungshemmend und krebswidrig, denn die humorale und die Gewebsreaktion beim Diabetiker sind stark nach der acidotischen Seite verschoben und zeigen P_H -Werte von 7 bis 6,8.

Wir fanden bei unseren Kombinationsfällen, dass das Wachstum der Carcinome sehr langsam, verzögert und gehemmt war, ihr Umfang wurde als klein, das Abrasiomaterial als spärlich, wenig, winzig oder mässig beschrieben. Die Tumorzelle war nicht so vital, zeigte keine potentiellen Eigenschaften und eine geringere Infiltrations- und Metastasierungstendenz.

Die Blutzucker- und Urinzuckerwerte waren im Stadium des Tumorwachstums vermindert, zum Teil normal, dagegen nach der Strahlenbehandlung erhöht, latent vorhandener Diabetes wurde manifest.

Die Kombinationserkrankung verlief langsam, die Tumoren waren sehr strahlenempfindlich, der Therapieerfolg kann im allgemeinen als gut bezeichnet werden.

Die Patientinnen Fall 1,2,6 lebten noch 6 Jahre, Fall 8 noch 8 Jahre und Fall 4 sogar 13 Jahre nach der ~~Carcinom~~ ^{Ca}diagnose. Auf Grund dieser Tatsachen können wir uns der Ansicht Krügers anschliessen, dass das Carcinom bei gleichzeitig bestehendem Diabetes keinen rascheren Verlauf nimmt.

Nach Abschluss dieser Arbeit erschien im Zentralblatt für Gynäkologie 77 (1955): 1540 aus der Heidelberger Klinik eine Veröffentlichung über Genitalkarzinom und Diabetes von H. Zeitz und D. Bittenberg, deren Ergebnisse in Bezug auf Mortalität und Lebensdauer sich mit unseren Erfahrungen decken.

K r a n k e n g e s c h i c h t e n
der
zwölf Kombinationsfälle

Fall 1

Krg. Nr. 1188/Rö J. 421/1930

Aufn. 26.8.1930 Entl. 6.9.1930

Name: Kr. M. 58 jährige Patientin.

A. Anamnese:

Blutabsonderung seit einem Jahr. Seit Pfingsten 1930 Abmagerung, ca 15 Pfund.

B. Befund:

Vulva klappt, kleiner Descensus der vorderen und hinteren Scheidenwand. Ziemlich starke schaumig eitrige Absonderung. Portio atrophisch, etwas tiefstehend. Uterus ante-
flektiert, mehr knollig, vergrößert, frei beweglich. Ad-
nexe und Parametrien frei.

C. Krankheitsverlauf und Behandlung:

Operation kam wegen des Alters der Patientin nicht mehr in Frage.

26.8.30. Blutbild normal, Urinzucker negativ.

Therapie: Röntgenbestrahlung.

Nachuntersuchung und Behandlung:

18.11.30 Befund: Geringer Ausfluss, keine Blutungen. Der Patientin geht es gut.

Therapie: Bestrahlung der Parametrien.

Urinzucker negativ.

26.11.1935.

Inzwischen Behandlung der Patientin in der Mediz. Universitätsklinik Würzburg wegen eines schweren Diabetes, Altersarteriosklerose, Herzfehler.

Gynäkologischer Befund: Grosse suprasymphysäre Tumoren (Ovarialtumoren, Metastasen).

Wegen des schlechten Allgemeinzustandes, motorischer Unruhe und schwerer Depression wurde die Fortführung der

~~Röntgen~~strahlung unterbrochen .

Die Patientin starb 1936.

Abschlussdiagnose: Corpuscarcinom (I) und Diabetes mellitus (Latent, manifest seit 1935).

Histologischer Befund: Adenocarcinom des Corpus uteri.

Lebensdauer der Patientin: Erkrankt 1930, Exitus 1936,
6 Jahre.

Fall 2

Krz. Nr. 600/1931

Aufn. 11.3.1931 Entl. 18.9.1931.

Name: Hö. M. 41 jährige Patientin.

A. Anamnese:

Seit November 1930 Kreuzschmerzen, besonders an einer kleinen Stelle über dem linken vorderen Leistenband. In der letzten Zeit ~~schwere~~ Blutungen.

B. Befund:

Rechtes Scheidengewölbe kürzer als links und auch derber.

Speculum:

Portio flach, glatt, zentral am Muttermund besteht eine kleine Erosion. Bei der Untersuchung blutet die Patientin aus dem Muttermund. Uterus o.B.

C. Krankheitsverlauf und Behandlung:

Blutzucker bei der Aufnahme 280 mg %, Urinzucker 4,2 %.
Die Patientin erhält Insulin.

Nachuntersuchung und Behandlung:

19.2. 1932 Befund: An Stelle der Portio befindet sich ein kleiner epithelialer Trichter. Darin ein gut epithel. circulärer Wall.

12.7.32 Befund: Der ~~Knoten~~ im Muttermund hat sich jetzt

zum Teil verklebt. Die Parametrien sind etwas infiltriert.

16.12.32 Befund: Der Krater im Muttermund ist epithelisiert. Im linken Parametrium fühlt man eine derbe tumorartige Infiltration.

Die Patientin starb 1936.

Abschlussdiagnose: Collumcarcinom (I) und Diabetes mellitus (seit Jahren).

Histologischer Befund: Plattenepithelcarcinom.

Lebensdauer der Patientin: Erkrankt 1930, Exitus 1936, 6 Jahre.

Fall 3

Krg. Nr. 9/1938.

Aufn. 6.1.38 Entl. 15.2.38.

Name: M.M. 54 jährige Patientin.

A. Anamnese:

Allgemeinzustand der Patientin äusserst schlecht.

Seit Jahren unregelmässige Blutungen. Intervalle von einigen Tagen bis Frühjahr 1937. Dann abermals geringer Blutabgang.

Die Patientin leidet seit Jahren an Diabetes.

B. Befund:

Portio klein, Uterus anteflektiert, kugelig, kaum vergrössert, sonst keine Resistenzen zu tasten.

C. Krankheitsverlauf und Behandlung:

6.1.38 Tag der Aufnahme. Die Patientin nimmt kein Insulin, lebt diät. Blutzucker und Urinzucker wurden nicht untersucht.

Bei der Abrasio wurde mässig Material gewonnen.

Therapie: Röntgenbestrahlung.

Die Patientin starb am 15.2.1938.

Abschlussdiagnose: Corpuscarcinom und Diabetes mellitus
(seit 1935).

Histologischer Befund: Adenocarcinom des Corpus uteri (I).

Lebensdauer der Patientin: Erkrankt 1938, Exitus am 15.2.38
1 Monat.

Fall 4

Krg. Nr. 603/1939

Aufn. 13.10.39 Entl. 9.12.39

Name: Sp.H. 56 jährige Patientin.

A. Anamnese:

Die Patientin wurde bereits am 27.11.28 in der hiesigen Klinik wegen Mammacarcinom lt. Rö.J. 417/28 röntgenbestrahlt. Sie stand ständig in Beobachtung. Nach der ersten Röntgenbestrahlung wurde die latent vorhandene Diabetes-Erkrankung bei der Patientin manifest.

Jetzige Beschwerden:

Vor 6 Wochen beobachtete die Patientin erstmalig blutigen Ausfluss, fleischwasserfarben mit starken Rückenschmerzen.

B. Befund:

Kein Verdacht auf Recidiv des Mammacarcinoms. Corpus uteri kaum wesentlich vergrössert, beweglich.

C. Krankheitsverlauf und Behandlung:

Abrasio: Es wird mässig suspektes Schleimhautmaterial gewonnen, besonders aus einer Stelle im Bereich der Uteruswand.

Therapie: Röntgenbestrahlung und Radium.

Die Patientin spritzt täglich 25 E Insulin.

Nachuntersuchung und Behandlung:

6.12.39 Befund: In der Zwischenzeit Wohlbefinden, nur ab und zu geringer Blutabgang, mehr blutig verfärbter Aus-

fluss. Das Gewicht ist konstant geblieben.

Lokalbefund: Portio glatt, Uterus ganz klein, retroflex, rechts keine nennenswerten Infiltrationen, links vielschichtig in Höhe der Darabeinschaukel, aber nicht sicher.

Therapie: erneute Bestrahlungen.

6.3.41 Befund: Einige blutende Stellen in der Vagina, an der Portio haselnussgrosse Exzisionsstelle. Uterus klein, rechtes Parametrium frei, links und Douglas schwartige Verdickung.

Histologischer Befund: Unverhorntes Plattenepithelcarcinom.

28.7.1941 Befund:

Linke Mamma: im äusseren oberen Quadranten in Richtung nach der Achselhöhle zu ist eine flache Verdickung zu tasten.

16.8.41: Exstirpation des flächenhaften Knötchens.

Histologischer Befund:

Kleinzelliges Adenocarcinom mit Lymphaussaat.

Abschlussdiagnose: 1928 Mammacarcinom links
1939 Corpuscarcinom.
1941 Collumcarcinom
1941 Mammametastasen links

Diabetes ursprünglich latent, nach den Bestrahlungen 1928 manifest geworden.

Histologischer Befund:

1939 Adenocarcinom vom Corpus uteri ausgehend.
1941 Unverhorntes Plattenepithelcarcinom des Collum uteri.
1941 Kleinzelliges Adenocarcinom mit Lymphaussaat der linken Mamma.

Lebensdauer der Patientin:

Erkrankt 1928 (Mamma Ca), Exitus 1942, 13 Jahre.

Fall 5

Krg. Nr. 672/1941

Aufn. 31.3.41 Entl. 2.4.41

Name: N.L. 63 jährige Patientin.

A. Anamnese:

Leichte krampfartige Unterleibsbeschwerden begleitet von Blutungen, die rosa gefärbt waren. Urinzucker bei der Aufnahme 1,2 %.

B. Befund:

Vulva leicht klappend, in Fingerlänge ist statt der Portio ein Tumor, dessen Oberfläche ulceriert ist, zu tasten. Die Ulceration greift rechts auf die Vaginalwand über.

Speculum:

Der beschriebene Tumor ist zu sehen.

C. Krankheitsverlauf und Behandlung:

Therapie: Röntgenbestrahlungen.

Urinzucker nach der Bestrahlung 2,9 %, 3 %.

4.6.41 Nachuntersuchung und Behandlung.

Kontrollbefund: im Speculum: Portio zeigt geringe papilläre Ulcerationen, vermehrte gelbe Absonderung. Erneute Bestrahlung.

Urinzucker 2,9 %.

9.9.41 Befund: Zustand unverändert, keine Infiltrationen.

Abschlussdiagnose: Collumcarcinom (I) und Diabetes mellitus (seit Jahren).

Histologischer Befund: Plattenepithelcarcinom.

Lebensdauer der Patientin: Erkrankt 1941, Exitus 21.9.44

3 ½ Jahre.

Fall 6

Krg.Nr. 919/1944

Aufn. 24.4.44 Bntl. 26.5.44

Name: P.A. 57 jährige Patientin.

A. Anamnese:

Mit 18 Jahren Appendektomie unter Mitnahme eines Eierstocks. 1925 Totalexstirpation. Seit dieser Operation keine Blutung mehr.

1936, Anfang Januar, traten bei der Patientin heftige Blutungen in Abständen von 8 Tagen und weniger auf, manchmal eiterähnlicher Ausfluss, manchmal Ausfluss von bräunlicher Farbe, dabei Schmerzen.

Die Patientin leidet seit 1939 an Diabetes mellitus.

B. Befund:

Portiostumpf höckerig, rechts mehr tubenartig aufgetrieben, zerklüftet. Uterus scheinbar nicht vorhanden. Parametrien beiderseits etwas infiltriert.

Im Speculum: noch Tumorreste an der Portio zu sehen.

C. Krankheitsverlauf und Behandlung:

Die Patientin lebt diät, Blutzucker 192 mg %.

Therapie: Röntgenbestrahlungen.

Nachuntersuchungen und Behandlung:

2.11.44 Befund: X-Felder kaum sichtbar, leichte Induration der Haut in der Gegend des Mons pubis. Leib weich, aber druckschmerzhaft. Keine pathologischen Resistenzen zu tasten. Leistendrüsen frei. Vulva zum Teil epiliert. Portio in Fingerlänge teilweise mit der Vaginalwand verklebt, Oberfläche palpatorisch glatt. Rechtes Parametrium verkürzt, links ebenfalls, leichte Infiltration beiderseits. Im rechten Vaginalwinkel überbohnelgrosser Tumorrest.

Die Patientin ist am 25.8.1950 an Uteruscarcinom gestorben.

Absolut ... Plattenepithelcarcinom Portiostumpfcarcinom)(II)
und Diabetes mellitus (seit 1939).

Histologischer Befund: Plattenepithelcarcinom.

Lebensdauer der Patientin: Erkrankt 1944, Exitus 1950,
6 Jahre.

Fall 7.

Krg- Nr. 105/2481/1948

Aufn. 15.11.48 Entl. 24.12.48.

Name: Br. A. 68 jährige Patientin.

A. Anamnese:

1939 Augenoperation. Menopause seit 1935. In der letzten Zeit Schmerzen in der Nierengegend, seit 14 Tagen Blutungen in wechselnder Stärke.

B. Befund:

Vulva geschlossen, blutig.

Uterus: Unmittelbar hinter dem Introitus stösst man an der hinteren Vaginalwand an einen gelappten Tumor, der die ganze hintere Wand einnimmt. Die vordere Vaginalwand ist in den vorderen Abschnitten infiltriert, die Portio in einen Krater umgewandelt, das Septum rectovaginale ist durch den an der hinteren Vaginalwand sitzenden, fast hühnereigrossen Tumor eingenommen, die Rectumschleimhaut jedoch gut verschieblich, der Uterus ist nicht genau zu tasten, mässig beweglich. Parametrien im Collumbereich infiltriert.

Im Speculum: Nekrotisch zerfallender Tumor.

C. Krankheitsverlauf und Behandlung:

Allgemeinzustand der Patientin schlecht, Urinzucker bei der Aufnahme 1 %. Blutzucker wurde nicht untersucht.

Therapie: Röntgenbestrahlungen und Radium.

Blutzucker nach der Bestrahlung 324 mg %.

Abschlussdiagnose: Collum- und Vaginalcarcinom (III) und
Diabetes mellitus (seit Jahren).

Histologischer Befund: Plattenepithelcarcinom.

Lebensdauer der Patientin : Erkrankt 1946, Exitus 6.2.49,
3 Monate.

Fall 8

Krg. Nr. 349/1948

Aufn. 29.1.48 Entl. 23.2.48.

Name: Ro.M. 63 jährige Patientin.

A. Anamnese:

Seit 1946 Ausfluss, im September 1947 zwei geringe Blutungen, kaum Schmerzen. Dezember 1947 Abrasio.

Die Patientin leidet seit 1939 an Diabetes mellitus.

B. Befund:

In den Brüsten keine Knoten zu tasten.

Uterus: Portio in normaler Höhe, Oberfläche glatt, Muttermund für Fingerkuppe einlegbar, jedoch ohne besondere Ulcerationen, geringer Narbenzug zum linken Scheidengewölbe, Collum nicht deutlich verbreitert, Uterus mehr in Streckstellung, gering vergrößert, beweglich.

Im Speculum: Glatte Schleimhautverhältnisse. Die hintere Muttermundslippe etwas livide verfärbt. Parametrien frei.

Rectal: Glatte Schleimhautverhältnisse, nicht eingeengt.

C. Krankheitsverlauf und Behandlung:

Bei der stationären Aufnahme Urinzucker negativ.

Therapie: Radikaloperation von oben wegen der relativ straffen Verhältnisse im Parametrium. Nachbestrahlung.

Operationsbefund: Totalexstirpation des Uterus mit beiden Adnexen. Das Präparat zeigt einen mächtigen Blumenkohltumor,

Uterus mit grossen Collumpolypen.

Excisionsstückchen von dem Tumor wurde histologisch untersucht.

Nachuntersuchung und Behandlung:

12.4.48 Befund: Keinerlei Beschwerden. Röntgenbestrahlung.

Keine Metastasen und Infiltrationen.

Die Patientin lebt diät. Allgemeinbefinden 1955 gut.

Abschlussdiagnose: Corpuscarcinom und Diabetes mellitus
(seit 1939).

Histologischer Befund: Medulläres Adenocarcinom.

Lebensdauer der Patientin: Erkrankt 1947, lebt noch 1955,
7 Jahre nach Abschluss der Behandlung.

Fall 9

Krg. Nr. 665/1949/734 K. 350.

Aufn. 14.3.1949 Entl. 29.3.49.

Name: W.E. 58 jährige Patientin.

A. Anamnese: Menopause mit 55 Jahren. 1947 Vorfall. Im Januar 1948 blutiger Ausfluss 3 Monate lang, anschliessend Venenentzündung, darauf regelmässige Blutung von Mai bis September 1948. 1949 Abrasio.

B. Befund:

Vulva geschlossen, Portio in normaler Höhe, Oberfläche glatt, Mutterkorn gespalten, Collum nicht verbreitert, Uterus mehr in Streckstellung, etwas kugelig, beweglich, linkes Parametrium etwas verkürzt, nicht infiltriert, rechts frei.

Im Speculum: Glatte Schleimhäute.

C. Krankheitsverlauf und Behandlung:

Vor der stationären Aufnahme Blutzucker und Urinzucker negativ.

Therapie: Zur Sicherung der Diagnose Abrasio.

Es wird mässig Material gewonnen. Das Carcinom ist anscheinend klein und sitzt hoch im Fundus.

Radium und Röntgenbestrahlung.

Nachuntersuchung und Behandlung:

30.5.1949 Befund: Wohlbefinden. Uterus nicht vergrössert, keine Infiltrationen.

12.9.49 Befund: Uterus vergrössert, Parametrien nicht infiltriert.

12.6.50 Befund: Portio fast eingeebnet, Uterus vergrössert.

29.3.1951 Befund: Befund unverändert. Uterus-Sondierung.

Reichliche Eiterentleerung. Intrauterine Spülungen.

Im Jahre 1952 wurde zum ersten Male Diabetes festgestellt.

18.3.52 Befund: Epitheldefekt im Bereich der eingeebneten Portio.

Linkes Parametrium: deutliche Verkürzung und Infiltration.

Rectal: Uterus vergrössert, Collum derb hockerig.

Abrasio: Winzige Trümmer von Schleimhautmaterial wurden gewonnen.

Histologischer Befund: Kein Anhalt für Recidiv.

Blutzucker nach der Bestrahlung 153 mg %, 220 mg %,

Urinzucker 0,6 %, 3,0 %.

Die Patientin bekommt 10 E Insulin pro die.

29.3.52. Einweisung in der Mediz. Universitäts-Klinik wegen Diabetes.

14.7.52 Befund: Kein Anhalt für Recidiv.

14.1.53 Befund: Blutig-eitrige Absonderung. Gewichtsabnahme ca 16 Pfund. In der letzten Zeit Blutzucker 300 mg %.

16.1.53. Abrasio: Es wird spärlich Material gewonnen.

Histologisch: Corpuscarcinom-Recidiv.

19.1.53 Urinuntersuchung: Aceton negativ.

23.1.53 Blutzucker 203 mg %.

26.3.53 Blutzucker 200 mg %.

Therapie: Radium.

Die Patientin starb am 10.5 1953.

Abschlussdiagnose: Corpuscarcinom (I) und Diabetes mellitus
(seit 1939)

Histologischer Befund: Medulläres Adenocarcinom.

Lebensdauer der Patientin: Erkrankt 1949, Exitus 1953,
5 Jahre.

Fall 10

Krg. Nr. 723/1493/1951

Aufn. 27.3.51 Entl. 12.6.51

Name: Fr. I. 56 jährige Patientin.

A. Anamnese:

Menopause seit 5 Jahren. Vor 14 Jahren Zucker im Urin festgestellt.

Spritzt täglich 40 E Depot-Insulin seit 3 Jahren.

Vor 8 Wochen Blutungen aufgetreten.

Am 6.3.51 Abrasio: die histologische Untersuchung ergab
Corpus-Carcinom.

B. Befund:

Allgemeinzustand gut. Im Drüsengewebe keine Knoten.

Lokalbefund: Aeussere Genitale o.B. Scheide mittelweit,
fingerlang überall glatt, Portio an normaler Stelle, fühlt
sich glatt an, Muttermund quergespalten, geschlossen.

Collum von rectal her nicht verbreitert, Corpus wegen der
Adipositas nicht abgrenzbar. Parametrien frei.

Adnexe nicht zu tasten.

Im Speculum: Glatte Schleimhaut.

Blutzucker bei der Aufnahme 370 mg %, Urinzucker 7,42 %.

Spritzt Insulin.

2.4.51. Blutzucker 260 mg %.

Therapie: Radium und Röntgenbestrahlung.

12.6.51 Keine Unterleibsbeschwerden.

Lokalbefund: keine recidivverdächtigen Knoten zu finden.

13.6.51 Nochmals Abrasio. Kontrolle. Es wird wenig makroskopisch nekrotisch aussehendes Material gewonnen.

16.6.51. Blutzucker 280 mg %. Urinzucker 3,5 %.

Spritzt täglich 40 E Depot-Insulin.

Abschlussdiagnose: Corpuscarcinom (I) und Diabetes mellitus
(seit 1937)

Histologischer Befund: unreifes, unverhorntes, zur Nekrose neigendes Plattenepithelcarcinom.

Lebensdauer der Patientin: Erkrankt 1951, lebt noch 1955,
4 Jahre nach der Behandlung.

Fall 11

Krg. Nr. 1627/1951

Aufn. 11.7.51 Entl. 28.7.51.

Name: St. El. 52 jährige Patientin.

A. Anamnese:

Seit Januar 1951 unregelmässige Blutungen begleitet von Kreuzschmerzen und ausstrahlend in den linken Unterbauch. Keine Gewichtsabnahme.

Die Patientin leidet seit Jahren an Diabetes.

B. Befund:

Vulva klappt, angeblutet. Descensus der vorderen und hinteren Vaginalwand. Scheide weit, kurz und glatt. Portio tief stehend, sieht nach rechts hinten, zylindrisch und derb. Muttermund quergespalten, geschlossen.

Uterus anteflektiert, flexiert, in seiner Grösse an der Grenze der Norm, von glatter Oberfläche, beweglich. Parametrien beiderseits verkürzt. An den Adnexen kein Tastbefund.

Im Speculum: Glatte Scheidenwand, an der hinteren Mundlippe gering ekтроponierte Schleimhaut, Sickerblutung aus dem Cervicalkanal.

C. Krankheitsverlauf und Behandlung:

13.7.51: Abrasio. Die Patientin ist eingestellt und bekommt täglich 40 E Insulin.

Therapie: Radium und Röntgenbestrahlung.

24.7.51. Nach der Radiumbehandlung sind Harnzucker und Blutzucker in den letzten Tagen angestiegen. Insulindosis wird auf 50 E für die Dauer der Bestrahlung erhöht.

26.7.51. Blutzucker nochmals angestiegen.

Diätvorschriften, weiterhin 50 E Insulin pro die.

Nachuntersuchung und Behandlung:

10.9.51. Nach der Entlassung Stuhlbeschwerden. Danach Unterleibsschmerzen, Uebelkeit und Brechreiz. Am 10.8. rosagefärbter Ausfluss.

Gewicht gleich geblieben.

Befund: Gebräunte X-Felder über dem Unterleib, Leistengegend und Rücken. Bohnengrosse Leistendrüse links. Vulva klapft. Adnexe und Parametrien frei. Blutzucker 258 mg %. Harnzucker 4,4 %.

12.3.52. Befund unverändert.

23.10.52. Befund: Für Recidiv derzeit kein Anhalt.

Abschlussdiagnose: Corpuscarcinom (I) und Diabets mellitus (seit Jahren).

Histologischer Befund: Unreifes Adenocarcinom.

Lebensdauer der Patientin: Erkrankt 1951, lebt noch 1955, 4 Jahre nach der Behandlung.

Fall 12

Krg. Nr. 1495/1951-1952.

Aufn. 27.3.51 Entl. 17.4.51.

Name: O.B. 69 jährige Patientin.

A. Anamnese:

Menopause mit 46 Jahren. Im Dezember 1950 bemerkte die Patientin mässig starken blutigen Ausfluss mit Beimengungen von Blutklumpen, von Kreuzschmerzen begleitet.

Nach Abrasio: in Weissenburg, angeblich Zucker im Urin festgestellt und Einweisung in die Universitäts-Frauenklinik Erlangen.

B. Befund:

Allgemeinzustand der Patientin gut. Urinzucker bei der Aufnahme negativ.

Lokalbefund: Aeussere Genitale atrophisch, Scheide mittelweit fingerlang, überall glatt. Die Portio steht weit rückwärts, Oberfläche uneben, derb, Muttermund geschlossen. Uterus im ganzen retroponiert, Collum nicht verbreitert, Corpus deutlich vergrössert, schlecht abgrenzbar, da völlig unbeweglich. Parametrien nicht infiltriert, Adnexe frei .

Im Speculum: geringer Blutabgang aus dem Cervicalkanal. Schleimhaut glatt, atrophisch.

C. Krankheitsverlauf und Behandlung:

6.4.51. Abrasio: es entleert sich reichlich bröckeliges Material, das vor allem von der Cavumhinterwand gewonnen wird.

Histologischer Befund: Unreifes Adenocarcinom.

Therapie: Radium und Röntgenbestrahlung.
Urinzucker negativ.

Nachuntersuchung und Behandlung:

25.5.51 Die Patientin fühlt sich wohl.

Befund: Flächenhaftes, nässendes Ekzem um die Vulva. Portio fast eingeebnet mit einem engen Muttermund. Uterus nicht vergrössert, deutlich abzugrenzen, beweglich. Adnexe und Parametrien frei.

Therapie: Radium und Röntgenbestrahlung.

Blutzucker 288 mg %, Urinzucker 5,02 %. Diät und 20 E Depot-Insulin.

26.6.51 Urinzucker nach der Bestrahlung auf 6 % angestiegen. Insulin wird auf 40 E erhöht.

27.6.51 Trotz Insulin Blutzucker immer noch 240 mg %.

6.7.51 Verlegung ins Marien-Hospital zwecks besserer Einstellung.

2.8.51 Kontrolluntersuchung: keine neuen Beschwerden.

Uterus klein, etwas dextroponiert, beweglich. Portio eingeebnet. Parametrien frei, etwas gespannt.

Therapie: Radium, Röntgenbestrahlung.

18.2.52 Nachuntersuchung: Uterus nicht vergrössert, Portio gut beweglich. Das rechte Parametrium stark verkürzt und induriert, jedoch nicht knotig. Linkes Parametrium derb, ohne Knoten.

Torflügelartige Einengung des Rectums. Erbsengrosse Wölbung im Bereich des Kreuzbeins.

Rektoskopisch: Glatte Schleimhautverhältnisse. Die Einengung ist durch die in Fingerlänge rechts befindliche Infiltration, ausgehend vom Parametrium, bedingt. Im Parametrium rechts keine Knoten.

19.2.52. Blutzucker 272 mg %. Depot Insulin täglich 15 E.

Abschlussdiagnose: Corpuscarcinom (I) und Diabetes mellitus (latent manifest seit 1951).

Histologischer Befund: Unreifes Adenocarcinom.

Lebensdauer der Patientin: Erkrankt 1951, lebt noch 1955,
4 Jahre nach der Behandlung.

Am Ende dieser Arbeit möchte ich nicht versäumen,
Herrn Professor Dr. R. D y r o f f, meinen ergebensten Dank
für die Ueberlassung des Themas und die Uebernahme des Re-
ferates auszusprechen.

Besonderer Dank gilt auch Fräulein Schoener für man-
cherlei Anregungen. Fräulein Schuch bin ich für die sprach-
liche Uebersarbeitung verpflichtet.

Tabelle I

Jahre	Jahr	Zahl der Komb.Fälle	Corpus Ca+Diab.	Collum Ca + Diab.	Alter d.Patientinnen Corp.Ca	Coll.Ca
Kriegs- jahre	1930	1	1		58	51
	1931	1		1		41
	von 1932 bis 1937	0				-
	1938	1	1		54	5
	1939	1	1		56	5
	Kriegs- und Vor- währungs- jahre	1940	0			
1941		1		1		6
1942		0				-
1943		0				-
1944		1		1		57
1945 bis 1947		0				-
Jahre nach der Wäh- rungs- reform	1948	2	1	1	68	6
	1949	1	1		58	5
	1950	0				-
	1951	3	1		56	5
	1953		1		52	5
			1		69	6
Zusammen:		12	8	4	471	224
		Durchschnittsalter: 58,77				
		56 57,8				

Tabelle II

Fall	Alter der Patientin	Jahr der Erkrankung	Todesjahr	Lebensdauer	Gruppe
C o l l u m c a r c i n o m e					
2	41 Jahre	1930	1936	6 Jahre	I
5	63 Jahre	1941	1944	3½ Jahre	I
6	57 Jahre	1944	1950	6 Jahre	II
7	68 Jahre	1948	1949	3 Monate	III
=====					
C o r p u s c a r c i n o m e					
1	58 Jahre	1930	1936	6 Jahre	I
3	54 Jahre	1938	1938	1 Monat	I
4	56 Jahre	1939	1942	3 Jahre +)	I
8	63 Jahre	1947	lebt 1955	7 Jahre	I
9	58 Jahre	1948	1953	4 Jahre	I
10	56 Jahre	1951	lebt 1955	4 Jahre	I
11	52 Jahre	1951	lebt 1955	4 Jahre	I
12	69 Jahre	1951	lebt 1955	4 Jahre	II

+) Seit dem ersten Auftreten des Mamma-Ca Lebensdauer 13 Jahre.

Tabelle III (nach Rodewald)

Todesfälle auf 10 000 Lebende		
Jahr	Altersschwäche	Carcinom
1910	16,01	7,56
1925	12,77	10,18
1933	11,11	13,83
1939	11,34	14,92
1950	7,52	16,96

Literaturverzeichnis.

- Abderhalden, R. Vitamine, Hormone, Fermente.
Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien,
2. Aufl. 1944, S.239.
- Berning, H. Taschenbuch für Zuckerkrankhe.
Ferdinand Enke, Stuttgart 1943.
- Bexton Zeitschr. physiol. Chemie 60 u.62.
Zit. nach A. Braunstein.
- Boas Berliner Klin. Wschr. 1903,
Zit. nach B. Krüger.
- Bouchardat De la glycosurie et du diabète.
2. Aufl. Paris 1883.
- Bertram, P. Die Zuckerkrankheit.
Berlin-Wien 1953.
- Borst, Max Organische Wuchstoffe.
Ref. des 2. internat. Kongr. f.
Krebsforschung. Bd. I, Brüssel 1936.
- Braunstein, A. Klin. Wschr. 1894, 26.
- Derselbe Prag. med. Wschr. 1903, 24.
- Cantini Zit. n. Finke.
- Dautwitz, F. Strahlentherapie 32, 1929, 105.
- Demuth u. v. Riesen Biochem. Zeitschr. 22, 1928, 203.
- Edlbacher u. Merz Hoppe-Seylers Ztschr. f. phys. Chemie
171, 1927, 252.
- Eskuchen, C.T. Ueber die Häufigkeit des Carcinoms
beim Diabetes mellitus mit Berücksichtigung des Pankreascarcinoms.
Diss. Hamburg 1940.
- Folta, W. Die Zuckerkrankheit.
Berlin-Wien 1936.
- Finke, W. Ztschr. Klin. Med. 1930, 114.
- Fischer-Wasels, B. Vererbung und Krebsforschung.
Degener & Co, Leipzig 1931.
- Freund, H. Wien. Med. Wschr. 1922, Heft 32 u. 33.
- Gál, F. Klin. Wschr. 10, 1931, 1813.
- Derselbe Strahlentherapie 62, 1938, 516.
- Derselbe Fortschritte Röntgenstrahlen 57,
1938, 427.
- Gilbert, R. u. Weil, R. Bull. hebdom. Soc. Biol. 1898,
Zit. nach Schäfer.

- Haubold, H. Diagnostik der bösartigen Geschwülste.
1943, S. 233,
Verlag J.F. Lehmann München.
- Hanhart, E. Schweiz. Med. Wschr. 80, 1950, 946.
- Hüber, H. Ztschr. Krebsforschung, 58, (1952):
103-162.
- John, H.J. Ann. internat. méd. physique 33, 1950,
925.
- Joos Frankf. Ztschr. Path. 39, 1930, 254.
- Joslin, E.P. J. Amer. Med. Ass. 139, 1949.
- Kappler Le cancer chez les diabétiques.
These Paris 1898.
Zit. nach Schüfer.
- Koch, F. Strahlentherapie 96, 1955, 538.
- Kögl, F. Klin. Wschr. 18, 1939, 755.
- Krüger, B. Ztschr. Krebsforschung, 50, 1940, 126.
- Lickint, P. Münchn. Med. Wschr. 94, 1952, 2292.
- Derselbe Pers. Mitt. v. 26.3. 1954.
- Lucke, H. Pathol. Physiologie, Berlin.
Springer Verlag 1943, S. 5 und 7.
- Naunyn, B. Spez. Pathol. u. Therapie.
Wien 1906.
- v. Noorden, C. u. Die Zuckerkrankheit und ihre Behand-
Issac, S. lung.
Springer Verlag, Berlin 1927.
- Oesterreich Prag. Med. Wschr. 1930,
Zit. nach Braunstein.
- Oszaki A. u. Polska Gaz. lek. 1936, 413.
R. Kurzweil Ref. Zeitschr. Krebsforschung, 45,
1937, 253.
- Robin, H. Archiv Verdauungskrankheiten 1917, 24.
- Reding, R. u. Slosse C.r.soc. Biolog. Paris 97, 1927, 1821.
- Dieselben Ann. soc. sc. méd. natur.
Bruxelles 1929, Nr. 10, S. 223.
- Regaud, Cl. Arch. d'électr. méd. Nr. 515/516, 1926.
- Rodewald, B. Aerztl. Mitteilungen 40, 1955, 33.
- Roffo, A.H. u. Corres Bol. del inst. de méd. exper cancer
B. Aires 5,3, 1927, 531.
- Rondoni, P. Klin. Wschr. 5, 1926, 465.

- Schaffer Handbuch der Biochemie 2, S. 380,
Zit. nach Braunstein.
- Schäfer Carcinom u. Diabetes.
Diss. Basel 1934.
Zit. nach Krüger.
- Schaeffer, R. Handbuch der Biochemie, Bd.II, 1926,
S. 380.
- Schliack, V. Dtsch. Med. Wschr. 79, 1954, 855.
- Stoklasa, J. Der Einfluss der Radioaktivität auf
Chemismus des Zuckerabbaues in der
lebenden Zelle.
Strahlentherapie 1927, S. 304.
- Tuffier Th. Arch. gen. méd. , Paris 1888.
- Waldschmidt-Leitz, E. Naturwissensch. 18, 1930, 280.
- Waburg, O. Ueber den Stoffwechsel der Tumoren.
Springer Verlag Berlin 1926.
- Webster, J.H.D. Strahlentherapie 25, 1927, 623.
- Thierens, J.P. und
Nicholas, F.G.
- Wetzler-Ligeti C. und
Köstenblatt, M. Wien. Klin. Wschr. 49, 1936, 1074.
- v. Witzleben, H.D. Klin. Wschr. 4, 1925, 2115.
- Wiechmann, E. Die Zuckerkrankheit, München 1953.
- Willstätter & Bachmann Zit. nach H. Walther:
Die Krebsmetastasen, Benno Schwabe
Verlag, Basel 1948, S. 30.

Lebenslauf.

Als Sohn des Staatsbeamten W. Kasanmascheff und seiner Ehefrau P. Kasanmascheff, wurde ich am 8.10.1920 in Kalofer (Bulg.) geboren. Die Volksschule besuchte ich in Zlatograd, das Real- und Halbhumanistische Gymnasium beendete ich in Stara-Zagora. Nach Ableistung meiner Militärdienstplicht am 5.9.43 wurde ich in die Reserve entlassen und konnte im Wintersemester 1943/44 mein Medizinstudium an der Universität Erlangen beginnen. Am 23.8.44 bestand ich mit der Note II das Vorphysikum. Durch die Kriegssereignisse musste ich mein Studium für fast 1 Jahr unterbrechen und konnte erst im Wintersemester 1945 mein Studium fortsetzen. Am 1.8.46 bestand ich das Physikum und setzte mein Studium fort. Am 19.2.1951 legte ich mein Staatsexamen mit der Gesamtnote II an der Universität Erlangen ab.

